



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2011/2012

Telma Anita Rodrigues Brito

Cronoterapêutica

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Telma Anita Rodrigues Brito  
Cronoterapêutica

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Farmacologia e Terapêutica**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:  
Professor Doutor António Albino Coelho Marques Abrantes Teixeira**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:  
Revista Portuguesa de Farmacoterapia**

março, 2012

FMUP

Eu, Telma Anita Rodrigues Brito, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801145, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura: Telma Anita Rodrigues Brito

**Nome:** Telma Anita Rodrigues Brito

**Endereço electrónico:** med06145@med.up.pt

**Telefone ou Telemóvel:** 969727327

**Número do Bilhete de Identidade:** 13425761

**Título da Monografia:** Cronoterapêutica

**Orientador:** Professor Doutor António Albino Coelho Marques Abrantes Teixeira

**Ano de conclusão:** 2012

**Designação da área do projecto:** Farmacologia e Terapêutica

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura: Telma Anita Rodrigues Brito

## Índice

## Página nº

Lista de Abreviaturas e Siglas	1
Artigo segundo as normas da revista	2
Resumo	4
Abstract	6
Introdução	8
Métodos	10
Resultados	11
Periodicidade na Artrite Reumatoide	16
Cronoterapêutica na Artrite Reumatoide	23
Conclusões	35
Referências Bibliográficas	36
Agradecimentos	42
Figura 1.	43
Figura 2.	44
Figura 3.	45

Anexo - Normas da revista

Apêndice - Tabela resumo dos ensaios clínicos da Cronoterapêutica na Artrite Reumatoide.

## **Lista de Abreviaturas e Siglas**

BMAL-1 - *Brain and muscle Arnt-like protein-1*;

CLOCK - *Circadian locomotor output cycles kaput*;

NPAS-2 - *Neuronal PAS domain protein 2*;

Rora - *retinoid-related orphan receptor alpha*;

IL - Interleucina;

INFgama - Interferão gama;

TNF - Fator de Necrose Tumoral;

ACTH - Hormona adrenocorticotrófica;

HHS - Eixo hipotálamo-hipofisário-suprarrenal;

DMARD - Medicamento modificador da doença;

EULAR - Liga Europeia contra o Reumatismo;

MR - Liberação modificada;

CAPRA - *Circadian Administration of Prednisone in Rheumatoid Arthritis*;

IR - Liberação imediata;

DAS28 - índice de atividade da doença;

ACR-20 - Colégio Americano de Reumatologia – 20.

**Cronoterapêutica**

**Cronotherapy**

Telma Rodrigues Brito\*

\*Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

**Contactos:**

Telma Anita Rodrigues Brito

med06145@med.up.pt

Departamento de Farmacologia e Terapêutica

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Al. Prof. Hernâni Monteiro 4200 - 319 Porto, PORTUGAL

+351 22 551 3604



## **Cronoterapêutica**

### **Resumo**

#### Objetivos

Rever os conhecimentos relativos às oportunidades de aplicação dos princípios da Cronoterapêutica no tratamento da Artrite Reumatoide, seus resultados clínicos e perspectivas futuras, tendo por base as noções da variabilidade circadiana da sintomatologia e marcadores inflamatórios que ocorrem nesta doença.

#### Fontes de dados

As bases de dados utilizadas foram a *Pubmed* do *National Center for Biotechnology Information* e a *Scopus* da *Elsevier*.

#### Métodos de revisão

A revisão sistemática da literatura incluiu artigos nas línguas portuguesa, inglesa e francesa, publicados até fevereiro de 2012. A pesquisa incidiu sob as palavras-chave correspondentes a Cronoterapêutica, ritmos circadianos, periodicidade e Artrite Reumatoide tendo em vista a identificação de ensaios clínicos preferencialmente randomizados e controlados onde fossem investigados os efeitos da aplicação da Cronoterapêutica na Artrite Reumatoide.

#### Resultados

Foram incluídos 12 ensaios clínicos. Dez estudavam a terapêutica glicocorticoide, cinco sem e cinco com utilização da formulação de libertação modificada, sendo os primeiros randomizados e controlados, e nos do segundo grupo dois não cumpriam estes critérios. Dos restantes, um estudava o flurbiprofeno de forma randomizada e controlada, e o outro utilizava

o metotrexato sem randomização ou controlo. No total, à exceção de um artigo mais focado na segurança, todos incidiam principalmente na avaliação do benefício na melhoria clínica da doença.

## **Conclusões**

Na Artrite Reumatoide os benefícios mais extensamente estudados da aplicação da cronoterapêutica resultam de administração dos glicocorticoides em baixa dose à noite, mais especificamente com a aplicação da nova formulação de libertação modificada, com melhoria clínica, sobretudo da rigidez matinal, e laboratorial, aparentemente sem prejuízo da segurança. O estudo da aplicação destes conhecimentos a outras terapêuticas usadas habitualmente na Artrite Reumatoide está ainda em fase inicial.

## **Palavras-chave**

Cronoterapêutica; ritmos circadianos; periodicidade; Artrite Reumatoide.

## **Tipologia do artigo**

Artigo de revisão.

## **Cronotherapy**

### **Abstract**

#### Objectives

To review current knowledge on the opportunities of application of the principles of chronotherapy in the treatment of Rheumatoid Arthritis, their clinical results and future prospects, based on the notions of circadian variability of symptoms and inflammatory markers that occur in this disease.

#### Data Sources

The databases used were PubMed from the National Center for Biotechnology Information and Elsevier's Scopus.

#### Review Methods

The systematic review included articles in Portuguese, English and French, published until February 2012. The research focused on the keywords Chronotherapy, circadian rhythms, periodicity and Rheumatoid Arthritis in order to identify clinical trials that were randomized controlled trials investigating the effects of application of Chronotherapy in Rheumatoid Arthritis.

#### Results

Twelve trials were included. Ten studied glucocorticoid therapy, five without and five with using a modified release formulation, all of the first group with randomization and control but two in the second group did not meet these criteria. Of the remainder, one studied the flurbiprofen with randomization and control, the other used methotrexate without

randomization or control. Except for an article focused on security, all focused mainly on the assessment of benefit in improving clinical disease.

## Conclusions

In Rheumatoid Arthritis the benefits more widely studied were the application of Chronotherapy through the administration of low dose glucocorticoids in the evening with the implementation of the new modified release formulation. This resulted in clinical improvement, particularly of morning stiffness, without safety concerns. The study of application of this knowledge to other therapies commonly used in Rheumatoid Arthritis is still in its early stages.

**Keywords:** Chronotherapy; circadian rhythms; periodicity; Rheumatoid Arthritis.

## **Introdução**

O organismo humano, como sistema dinâmico, funciona dentro de limites estreitos que são alvo de controlo permanente com o objetivo de manter a homeostasia. Estes limites não se conservam de forma estática no tempo, existindo como ritmos identificáveis ao nível bioquímico, fisiológico e do comportamento, dependentes de oscilações de período curto, intermédio ou longo. Esta variabilidade traduz-se em diferenças observáveis, dependentes do horário, nas manifestações e gravidade de sinais e sintomas das doenças, na ocorrência de eventos fatais, na disparidade em resultados de testes diagnósticos e na eficácia dos tratamentos.<sup>(1)</sup>

A análise dos ritmos biológicos e o estudo dos mecanismos que os condicionam designa-se cronobiologia. Por sua vez, o estudo da cronocinética e cronodinamia é denominado cronofarmacologia. A Cronoterapêutica consiste na administração de fármacos com o objetivo de obter uma variação propositada no tempo da concentração do medicamento em função do ritmo biológico dos determinantes da doença, ou seja, tira partido dos conhecimentos adquiridos no âmbito da cronobiologia e da cronofarmacologia. Esta sincronização pode ter como objetivo aumentar os benefícios terapêuticos ou diminuir a ocorrência de efeitos adversos, sendo que, estes benefícios assumem especial importância no contexto do tratamento prolongado das doenças crónicas.<sup>(1, 2)</sup>

É conhecido desde há muito que a Artrite Reumatoide se caracteriza frequentemente por sintomas que se apresentam com variação com ritmo circadiano, especialmente a dor e a rigidez articular. Para além da variação circadiana do cortisol, têm vindo a ser estudadas nesta doença variações semelhantes de outros parâmetros analíticos, nomeadamente de citocinas pró-inflamatórias.

Esta monografia tem como objetivo rever os conhecimentos atuais relativos às oportunidades de aplicação dos princípios da Cronoterapêutica no tratamento da Artrite Reumatoide, seus resultados clínicos e perspectivas futuras, tendo por base estas noções de variabilidade circadiana da sintomatologia e marcadores inflamatórios da doença.

## **Métodos**

A revisão sistemática da literatura incluiu artigos escritos nas línguas portuguesa, inglesa e francesa, publicados até fevereiro de 2012. As bases de dados utilizadas foram a base de dados *Pubmed* do *National Center for Biotechnology Information* e a base de dados *Scopus* da *Elsevier*. A pesquisa incidiu sob as palavras-chave correspondentes a Cronoterapêutica, ritmos circadianos, periodicidade e Artrite Reumatoide.

O objetivo primário foi a identificação de ensaios clínicos randomizados controlados e com ocultação dupla que investigassem a aplicação da Cronoterapêutica na Artrite Reumatoide, nomeadamente os seus efeitos na clínica da doença, nos parâmetros laboratoriais ou nos efeitos adversos. No sentido de reunir mais informação que possa ser útil nas investigações futuras na área, dado o número limitado de estudos, foram mencionados também ensaios clínicos não randomizados e não controlados.

A pesquisa nas bases de dados originou 497 resultados diferentes, sendo que após serem aplicados na leitura dos resumos os critérios referidos, foram identificados 16 artigos potencialmente interessantes tendo sido possível obter o artigo completo para dez, destes foram incluídos nove. Na sequência da leitura das discussões e referências bibliográficas dos artigos de maior relevância foram identificados e incluídos mais três estudos.

## Resultados

Existem diversos fenómenos orgânicos que são condicionados pela presença de uma variação cíclica de parâmetros no tempo sob a forma de um ritmo biológico.

Estes ritmos são caracterizados em função do seu período, tempo que demoram a completar um ciclo, do seu nível, valor base à volta do qual a oscilação ocorre, da amplitude, magnitude da variação ocorrida e da fase que é o horário específico de ocorrência de fenómenos como os picos e vales.<sup>(1)</sup>

O ritmo é designado circadiano, origem etimológica em “cerca de 1 dia”, quando as oscilações completam um ciclo no período próximo de 24 horas. Os ritmos ultradianos e infradianos representam respetivamente oscilações superiores e inferiores a um ciclo por dia.<sup>(1, 3, 4)</sup> Na prática, o ritmo circadiano determinado endogenamente tem uma duração superior a 24 horas por ciclo, no entanto, devido à existência de sincronizadores exógenos, como o as rotinas sociais diárias de atividade e descanso, e principalmente, a exposição à luz ambiente, este ritmo é ajustado através de avanços de fase resultando num período próximo de 24 horas.<sup>(2)</sup>

O relógio biológico endógeno responsável pelo ritmo circadiano está organizado em três componentes principais, a via aferente, o oscilador central autónomo e a via eferente do sistema. A via aferente consiste no conjunto das células ganglionares fotorrecetoras da retina, que captam a informação relativa às condições de exposição luminosa, e trato retino-hipotalâmico através do qual esta é conduzida até ao hipotálamo anterior onde está localizado bilateralmente o núcleo supraquiasmático. Este núcleo alberga neurónios que expressam os genes relógio essenciais, responsáveis pela existência de um ritmo autónomo principal. A via eferente, ainda não está completamente esclarecida, pensa-se que é constituída por vias humorais e neuronais que transportam a informação de fase aos genes relógio que existem



noutros locais do cérebro e em numerosos tecidos à periferia.<sup>(2, 5)</sup> Em estudos em modelos animais verificou-se que para além de controlarem outros genes relógio, as instruções dos genes relógio centrais afetam também a expressão de genes não rítmicos.<sup>(6)</sup>

No acerto do ritmo biológico central, para além da modulação fundamental mencionada feita pela luz, é relevante o papel desempenhado por outro sincronizador que é a melatonina.<sup>(1)</sup> O núcleo supraquiasmático controla o estímulo simpático para a secreção de melatonina pela glândula pineal de forma circadiana, e esta atua em recetores da melatonina de tipo dois nas células do mesmo núcleo, provocando alterações de fase e fechando assim um ciclo de interação recíproca.<sup>(5)</sup>

Ao nível molecular, é por fenómenos de ativação e repressão da transcrição e tradução dos genes relógio que são transformados processos que à falta de regulação aconteceriam de forma célere, em ocorrências de periodicidade circadiana. Ocorre também pelos mesmos processos o aperfeiçoamento do ritmo adaptado às circunstâncias do meio. Nesta dinâmica participam nos mamíferos, segundo um modelo simplificado ainda em desenvolvimento, os ativadores de transcrição como o *Brain and muscle Arnt-like protein-1* (BMAL-1) e o *Circadian locomotor output cycles kaput* (CLOCK), bem como o seu análogo *Neuronal PAS domain protein 2* (NPAS-2), que através dos heterodímeros que formam, nomeadamente BMAL-1:CLOCK e BMAL-1:NPAS-2, exercem a sua ação sobre as *E-boxes* dos promotores génicos regulando positivamente a expressão dos genes *Period*, *Per 1*, *2* e *3*, e dos genes *Cryptochrome*, *Cry 1* e *2*. Neste contexto, as proteínas resultantes da sua tradução, PER e CRY, vão formar heterodímeros após terem sido fosforiladas, e vão entrar no núcleo onde têm a capacidade de inibir o CLOCK, BMAL-1 e o NPAS-2, inibindo assim a sua própria expressão. Estes heterodímeros são degradados progressivamente e os ativadores de transcrição referidos conseguem voltar a exercer o seu efeito positivo e iniciar novamente o circuito com duração de cerca de 24 horas. Para além dos genes referidos, os heterodímeros

formados podem ter como alvo os promotores dos genes *Rev-erba* ou do *retinoid-related orphan receptor alpha* (*Rora*). O REV-ERB $\alpha$  diminui a transcrição do gene *Bmal-1* pela ligação ao elemento ROR na região promotora e o ROR $\alpha$  compete com o REV-ERB $\alpha$  para o mesmo local resultando em ativação da transcrição do *Bmal-1*, complementando este modelo de interação.<sup>(5, 7)</sup>

O ritmo concebido endogenamente, mesmo após os acertos que sofre, não corresponde diretamente ao ritmo a que vão ocorrer os processos biológicos, uma vez que o compasso autônomo gerado centralmente funciona apenas como um sincronizador dos restantes genes relógio.<sup>(1)</sup> Assim, os genes periféricos estão organizados numa relação de fase idêntica à central, apesar do atraso de várias horas, mas têm a capacidade de reagir de forma independente aos estímulos ambientais, como variações de temperatura e ingestão de alimentos, através de sincronizadores que com eles interagem diretamente, conseguindo um alinhamento mais aprimorado do meio interior com o exterior.<sup>(5, 7)</sup> Esta coordenação temporal, pela modulação do comportamento e funcionamento dos processos fisiológicos, otimiza o gasto de energia e separa reações incompatíveis aperfeiçoando o desempenho global e potenciando a sobrevivência.<sup>(1, 4)</sup>

Cerca de 10% dos genes dos mamíferos apresentam ritmos com períodos próximos de 24 horas, e uma vez que são diferentes em tecidos distintos, orientam uma grande diversidade de funções, consequentemente, a sua desregulação tem implicação em diferentes domínios patológicos.<sup>(7)</sup> A disfunção em genes com localização central foi associada a distúrbios do sono e doenças psiquiátricas. A perturbação a nível periférico pode condicionar alterações do metabolismo lipídico e interferir com a doença cardiovascular e com o cancro.<sup>(8)</sup> A expectativa é de que progrida a identificação de patologias onde sejam comprovadas estas influências e que esse conhecimento possa de alguma forma contribuir para a sua prevenção ou o seu tratamento.<sup>(7)</sup>

A abordagem das doenças com aplicação dos princípios da Cronoterapêutica recorre à adaptação da utilização dos medicamentos já recomendados para a patologia em causa. Com o objetivo de conjugar da melhor forma possível o tratamento com a fase do ritmo biológico, a alteração pode passar pela revisão do horário de administração de uma dose única, pela administração de doses desiguais em diferentes horários, pela reformulação do medicamento com o objetivo de atrasar a libertação após a toma ou pelo desenvolvimento de bombas programáveis para libertar em intervalos de tempo precisos ou em conformidade com marcadores rítmicos da doença.<sup>(1, 2)</sup> Com estas estratégias pretende-se obter benefícios quer ao nível da eficácia quer dos efeitos adversos, sem comprometer a segurança, de forma não invasiva, com um custo praticável e uma toma mais conveniente ou que exija menor cooperação por parte do doente.<sup>(1)</sup>

É importante assegurar que não são perturbados os ritmos habituais sob a pena de surgirem efeitos adversos importantes com o desarranjo da homeostasia. No entanto, há expectativa da evolução da aplicação prática da Cronoterapêutica na manipulação dos ritmos biológicos, com o objetivo da retificação de ritmos perturbados ou indução de uma nova ritmicidade, com a utilização de estímulos luminosos ou da melatonina, os denominados cronobióticos.<sup>(1, 2, 6)</sup> Ainda no horizonte de desenvolvimento da Cronoterapêutica, está a individualização da terapêutica. Na maioria das doenças, os ritmos usados foram estudados em populações de doentes. A compreensão da existência de variabilidade inter e intra individual nos relógios moleculares sugere a necessidade de em algumas patologias se identificarem marcadores de ritmo personalizados, nomeadamente pela monitorização dos genes relógio, de forma a ser possível escolher o melhor horário para administração dos fármacos a cada doente.<sup>(6)</sup>

Os benefícios da aplicação da Cronoterapêutica podem traduzir-se num menor número de tomas diárias, na diminuição da dose, ou na redução do perfil de efeitos adversos dos

fármacos com um impacto significativo na melhoria da qualidade de vida dos doentes, especialmente nas doenças sob tratamento crónico.<sup>(4)</sup> No que diz respeito às doenças inflamatórias crónicas em que se conhecem padrões de variação clínica e analítica circadiana, a pesquisa científica tem incidido particularmente na artrite reumatoide e na asma, sendo que a aplicação da Cronoterapêutica à Artrite Reumatoide será abordada de seguida.

## **Periodicidade na Artrite Reumatoide**

A Artrite Reumatoide é uma doença autoimune e inflamatória sistêmica crônica que evolui com destruição das articulações sinoviais. As suas causas aparentemente multifatoriais permanecem pouco esclarecidas.<sup>(9, 10)</sup>

É conhecida a variação circadiana dos sinais e sintomas dos doentes com Artrite Reumatoide verificando-se o aumento dos sintomas nas primeiras horas da manhã, uma redução durante o dia, com novo aumento, embora ligeiro, nas primeiras horas da noite.<sup>(11)</sup> Este ritmo de variação circadiana dos indicadores de inflamação articular ocorre especialmente para os sintomas de rigidez matinal, dor e consequente incapacidade funcional.<sup>(12)</sup>

A identificação de ritmos circadianos na Artrite Reumatoide pode, para além de ajudar a explicar a patofisiologia da doença, ter relevância na valorização do resultado das avaliações feitas pelo médico ou mesmo nas conclusões dos ensaios clínicos, em função do horário em que decorreram. A possibilidade da aplicação destes conhecimentos em articulação com os princípios da Cronoterapêutica no tratamento da Artrite Reumatoide é outra das implicações. Assim, é relevante compreender como interagem os diferentes elementos da cascata de eventos circadianos para usar essa informação na monitorização mais eficiente do ritmo e atuar em conformidade com melhores resultados, bem como para identificar novos pontos de possível intervenção terapêutica.<sup>(12)</sup>

Outros ritmos biológicos podem ter importância na terapêutica da Artrite Reumatoide. Para além dos ritmos circadianos, a estação do ano em que se manifestam os primeiros sintomas da doença pode ter influência na previsão da sua gravidade a curto prazo. A progressão radiográfica observada aos 6 e 12 meses é superior nos doentes em que as primeiras manifestações ocorreram durante o inverno ou primavera, o que pode, a ser

confirmado, auxiliar na decisão da seleção de doentes que necessitam precocemente de terapêutica mais intensiva. É possível que este fenómeno resulte da sazonalidade de algum agente ainda não identificado ou pode por sua vez confirmar as suspeitas da influência da exposição à luz solar na patofisiologia da Artrite Reumatoide.<sup>(13)</sup> Dados anteriores apoiam esta hipótese, uma vez que a maior prevalência de Artrite Reumatoide nos países do norte da Europa em relação aos do sul está também associada a diferenças estatisticamente significativas na concentração de vitamina D, com valores mais baixos no norte.<sup>(14)</sup>

A vitamina D tem propriedades de estimulação da resposta inata que constitui um mecanismo de defesa de primeira linha às infeções que são um dos fatores de risco para o desenvolvimento e agravamento de doenças autoimunes. A variação circanual da gravidade da Artrite Reumatoide pode estar relacionada com a conhecida variação circanual da vitamina D. A vitamina D tem também a capacidade de diminuir a resposta adaptativa, nomeadamente as repostas imunes de tipo Th1, e em indivíduos saudáveis foi observada produção significativamente diminuída de Interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-10, Interferão gama (INFgama) e Fator de Necrose Tumoral (TNF) durante o verão. Verifica-se ainda correlação positiva entre as concentrações de vitamina D e a melhoria do estado clínico da Artrite Reumatoide. A administração oral de 2 $\mu$ g/dia do análogo da vitamina D3, alfacalcidol, a 19 doentes durante 3 meses proporcionou melhorias na atividade da doença em 89% dos participantes.<sup>(15)</sup>

Na Artrite Reumatoide há evidência de anomalias no ritmo circadiano da concentração sérica de cortisol e de citocinas pró-inflamatórias.

A resposta imune convencionalmente associada à Artrite Reumatoide é de tipo Th1, resposta de tipo celular, que ocorre predominantemente durante a noite e resulta da indução pelo TNF, INFgama, IL-2, prolactina e hormona de crescimento. Por sua vez as

concentrações de cortisol e de noradrenalina, que induzem resposta de tipo Th2, são mínimas entre as 23:00 e 05:00 horas.<sup>(16)</sup>

As concentrações de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8 e o TNF $\alpha$ , estão aumentadas em doentes com Artrite Reumatoide ativa correlacionando-se com a atividade da doença e com fracasso na resposta ao tratamento. As informações relativas a ritmos circadianos de várias citocinas pró-inflamatórias nos doentes com Artrite Reumatoide são ainda limitadas e contraditórias.<sup>(17)</sup> A IL-6 é a citocina cuja variação diurna foi relacionada de forma mais próxima com a oscilação circadiana dos sintomas.<sup>(11)</sup> É também a citocina que se encontra em maior concentração no soro e na sinovial na Artrite Reumatoide, desempenhando funções tanto no recrutamento celular como na patofisiologia da dor.<sup>(18)</sup> A sua concentração sérica atinge um pico por volta das 07:46 horas.<sup>(19)</sup> A variação da concentração de IL-6 que ocorre no período noturno resulta, na maioria dos doentes, num aumento que antecede em cerca de 3 horas o início da elevação da concentração de cortisol, e atinge a sua concentração máxima antes do pico do cortisol.<sup>(17)</sup>

A existência de um intervalo de tempo entre a elevação da concentração de IL-6 e o aumento da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) e do cortisol tinha já sido notada no passado, tanto em doentes com Artrite Reumatoide como em indivíduos saudáveis, e neste contexto, é possível que o aumento de IL-6 esteja envolvido na origem do aumento posterior da concentração de cortisol, numa relação estreita entre o sistema neuroendócrino e o sistema imune.<sup>(12, 16)</sup>

A cascata responsável por este provável mecanismo de contrarregulação entre o cortisol e as citocinas depende, após a ativação do sistema imune, da ação de citocinas como a IL-1, IL-6 e TNF $\alpha$  no hipotálamo, com estimulação da secreção de hormona libertadora de corticotrofina cuja ação sobre a hipófise resulta em libertação de ACTH. (Figura 1)

Aparentemente, estes passos do processo estão conservados na Artrite Reumatoide verificando-se uma resposta deficiente da suprarrenal à estimulação da ACTH, com produção de cortisol inferior ao que seria de esperar perante a intensidade do estímulo. Esta alteração do eixo hipotálamo-hipofisário-suprarrenal (HHS) no contexto de um processo inflamatório prolongado é designada como uma “insuficiência suprarrenal relativa”.<sup>(20, 21)</sup>

O reconhecimento da relação estreita entre a elevação da concentração de citocinas e a secreção de cortisol é reforçado pelo facto do uso de IL-6 recombinante estimular intensamente o eixo HHS.<sup>(19)</sup> Além de exercer efeitos a nível central, a IL-6 parece ser também capaz de uma ação sinérgica ao efeito da ACTH na suprarrenal ao estimular diretamente a produção de cortisol.<sup>(20)</sup>

Um potencial excesso de pulsos de ACTH decorrente da concentração elevada de citocinas inflamatórias durante o período noturno pode, segundo as experiências em modelos animais, diminuir a proliferação celular da suprarrenal, que é essencial à manutenção da competência funcional do órgão, e resultar em libertação inapropriada de cortisol. Assim, o uso da Cronoterapêutica para obter concentrações adequadas de cortisol num horário em que possa atenuar a libertação de citocinas de forma mais eficaz, pode constituir uma vantagem não só na melhoria dos sintomas matinais mas também no aperfeiçoamento da resposta da suprarrenal à inflamação.<sup>(21)</sup>

Outros parâmetros do sistema imune que apresentam variação circadiana são o fator reumatoide imunoglobulina A e fator reumatoide imunoglobulina M com picos de concentração às 08:00 e 02:00 horas respetivamente, e os complexos imunes circulantes cujo ponto máximo de concentração ocorre entre as 06:00 e 09:00 horas.<sup>(16)</sup>



As perturbações da função da glândula pineal, pela secreção alterada de melatonina, parecem ser também relevantes na perpetuação dos sintomas clínicos com características circadianas na Artrite Reumatoide.

As concentrações de melatonina tanto no indivíduo saudável como no doente com Artrite Reumatoide sofrem um aumento progressivo desde as 20:00 horas até às primeiras horas da madrugada. No entanto, nos doentes com Artrite Reumatoide são significativamente mais elevadas tanto às 20:00 como as 08:00 horas. Enquanto nos doentes com Artrite Reumatoide o pico máximo de concentração de melatonina se registou por volta das 24:00 horas, o pico nos indivíduos saudáveis aconteceu pelo menos 2 horas depois, para além de ter surgido um planalto máximo que durou cerca de 2 a 3 horas nos doentes com Artrite Reumatoide que não ocorreu nos saudáveis.<sup>(20)</sup> A melatonina tem características pró-inflamatórias e o facto de as concentrações mais elevadas de citocinas pró-inflamatórias nos doentes com Artrite Reumatoide ocorrerem algum tempo depois das concentrações máximas de melatonina serem atingidas, sugerem que exista um efeito intensificador da melatonina na produção de citocinas de tipo Th1 durante a madrugada.<sup>(11, 20)</sup> Foram também detetadas concentrações elevadas de melatonina no líquido sinovial de doentes com Artrite Reumatoide, bem como, aumento de recetores para a mesma nos macrófagos sinoviais.<sup>(11)</sup> Em doentes com Artrite Reumatoide que habitam no norte da Europa, na Estónia, foram encontradas concentrações mais elevadas de melatonina durante todo o ritmo circadiano em comparação com os controlos saudáveis e com os doentes do sul, na Itália, e tal como mencionado, a prevalência de Artrite Reumatoide no norte é superior.<sup>(22)</sup> A melatonina possui também características antioxidantes tendo sido testada sem sucesso na terapêutica da Artrite Reumatoide, provavelmente devido às suas ações potenciadoras do estado inflamatório mencionadas.<sup>(23)</sup> O controlo da concentração de melatonina poderá ter utilidade terapêutica no futuro nesta doença.<sup>(20)</sup>

O padrão de variação circadiana na concentração sérica do cortisol foi descoberto pouco tempo depois da identificação da própria hormona.<sup>(12)</sup> Em indivíduos saudáveis, o pico máximo de concentração do cortisol ocorre entre as 06:00 e 08:00 horas, enquanto que as concentrações mais baixas se registam entre as 22:00 e as 02:00 horas.<sup>(24)</sup> (Figura 2) O ritmo circadiano do cortisol em doentes com Artrite Reumatoide com atividade moderada ou baixa da doença não difere muito do ritmo do indivíduo normal no que diz respeito ao período, à amplitude e fase.<sup>(12, 16)</sup> Por sua vez, quando o grau de atividade da Artrite Reumatoide é elevado, este ritmo sofre alterações com uma ascensão da concentração de cortisol mais precoce que começa entre as 23:00 e as 02:00 horas e um pico mais elevado.<sup>(24)</sup>

De qualquer forma, as concentrações mais elevadas de cortisol observadas nos doentes com maior atividade da doença, são manifestamente insuficientes para controlar o processo patológico a decorrer.<sup>(12)</sup> Para esta falha no controlo da inflamação, para além da secreção perturbada mencionada, podem contribuir alterações na expressão de recetores de cortisol e alterações do seu metabolismo periférico.<sup>(11)</sup>

A descoberta da importância da terapêutica glicocorticoide no tratamento da Artrite Reumatoide ocorreu há mais de 60 anos. A sua eficácia anti-inflamatória e imunossupressora acompanha-se de um extenso perfil de efeitos adversos que tem limitado a sua aplicação. Os efeitos adversos que mais preocupam os doentes e os seus médicos são a osteoporose, a diabetes, as doenças cardiovasculares e as deformidades articulares e respetivas consequências funcionais. No entanto, a verificação de que a toma de doses baixas de glicocorticoides pode modificar a história natural da doença, uma vez que diminui o dano articular para lá dos efeitos já conhecidos de diminuição da sinovite a curto prazo, veio relançar a discussão acerca dos riscos e benefícios do seu uso.<sup>(25)</sup>

Há evidência da eficácia superior na Artrite Reumatoide das terapêuticas que usam a combinação dos glicocorticoides com os medicamentos modificadores da doença (DMARD) na redução da progressão radiográfica e de variáveis clínicas e estes efeitos ocorrem com doses baixas, inferiores a 10mg de prednisona por dia. É particularmente realçada a importância desta associação no período de tempo entre a administração e início de efeito dos DMARD quando estes últimos são tomados pela primeira vez. Verificou-se que quando adicionada em doentes com mais de 2 anos de evolução de doença também havia melhorias na atividade da Artrite Reumatoide quando esta terapêutica de combinação é aplicada em doses até 15mg/dia.<sup>(26, 27)</sup>

A Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) criou um grupo de trabalho dedicado à terapêutica com glicocorticoides cujas conclusões indicam que o uso de uma dose baixa de glicocorticoide, menor ou igual a 7,5mg de prednisona por dia, é relativamente seguro.<sup>(25)</sup> As suas recomendações atuais determinam que os glicocorticoides adicionados em doses baixas ou moderadas aos DMARD não biológicos em monoterapia, ou combinações de DMARD não biológicos, proporcionam benefícios como tratamento a curto prazo numa fase inicial, mas devem ser diminuídos tão rapidamente quanto a clínica o permitir. Há falta de informação relativamente à hipótese de uma maior eficácia quando a dose utilizada é superior e relativamente aos perigos da utilização a médio prazo, daí serem justificadas precauções.<sup>(26)</sup>

## **Cronoterapêutica na Artrite Reumatoide**

A identificação dos processos patofisiológicos que ocorrem durante a madrugada na Artrite Reumatoide justifica a necessidade de procurar sincronizar a administração da terapêutica com o ritmo endógeno, atuando de uma forma preventiva, e potencialmente mais eficaz, à ocorrência da cascata de eventos lesivos.<sup>(11)</sup>

Em 1964 foi publicado um ensaio clínico controlado, randomizado e com ocultação dupla a testar a hipótese do benefício da administração da terapêutica glicocorticoide à noite em vez do horário da manhã. À data era já reconhecida a hipótese da variação circadiana do cortisol estar ligada à variação circadiana dos sintomas, especialmente no que diz respeito à rigidez matinal. Para além disso era já uma preocupação a administração de baixa dosagem de glicocorticoide. Neste contexto foi testada a administração de 5mg de prednisolona às 22.00 horas em vez da toma matinal em doentes cuja dose de glicocorticoide nunca tinha ultrapassado o equivalente a 5 mg de prednisolona, mas 42 dos 56 inicialmente incluídos já tomavam o glicocorticoide à noite, em média há 64 semanas. Durante dois períodos de 2 semanas cada, os doentes cumpriam durante 1 semana um horário de toma de prednisolona, e respetivo placebo no horário complementar, trocando o esquema na segunda semana. Trinta dos 49 doentes estudados manifestavam preferência consistente por um dos horários de toma, tendo 28 escolhido o horário de administração noturna como sendo aquele em que sentiam maior diminuição da rigidez matinal. Os doentes que já tomavam a prednisolona à noite há muito tempo experimentavam aumento da rigidez matinal, quando, sem saberem, o horário de toma era o da manhã. No mesmo estudo testaram o eixo HHS em 10 doentes que já cumpriam o horário noturno desde há 100-180 semanas, e verificaram que em todos restava alguma função do eixo.<sup>(28)</sup>

Ainda no âmbito da terapêutica glicocorticoide, foi testada a administração de uma dose única de 5-6mg de prednisolona a 12 doentes às 08:00, 13:00 ou às 23:00 horas. O estudo foi randomizado, controlado com placebo e cruzado em três períodos de 4 semanas cada. As terapêuticas anteriores foram mantidas estáveis, alguns doentes já tomavam glicocorticoide antes de iniciar o estudo. Não foram encontradas diferenças entre os três horários no que diz respeito à variação circadiana do edema das articulações dos dedos ou força de preensão, nem diferenças relativamente aos doentes tratados com outros medicamentos que não glicocorticoides. Não se registou supressão da suprarrenal em qualquer dos regimes horários.<sup>(29)</sup>

Em 1984 foi efetuado um estudo randomizado conduzido com ocultação dupla em dois períodos de 1 mês, em 41 doentes com Artrite Reumatoide. A terapêutica foi mantida estável nos 3 meses que antecederam o estudo. Durante o estudo um dos grupos tomava ao deitar, entre as 22:00 e as 23:00 horas, a sua dose habitual de prednisolona que era em média entre 5-8 mg, e ao levantar, entre as 06:00 e as 07:00 horas, tomava os comprimidos de placebo. Dado ser um estudo cruzado no mês seguinte invertiam os horários de toma. Verificou-se que para além da preferência de 16 dos doentes pela dose noturna, em contraste com os 5 que preferiam a dose da manhã, a redução da rigidez matinal era significativamente mais pronunciada quando o glicocorticoide era administrado à noite.<sup>(30)</sup>

Em 1997, já sendo conhecida a variação circadiana das concentrações de IL-6, foi testada a administração de prednisolona em doses baixas, 5-7,5 mg, às 02:00 em vez da administração às 07:30 horas durante 4 dias a 26 doentes, randomizados em dois grupos iguais. Os doentes não tinham tomado glicocorticoides pelo menos nos 3 meses que antecederam o estudo. Verificou-se um efeito significativamente favorável da administração às 02:00 horas na duração da rigidez matinal, dor articular, número de articulações afetadas e concentração sérica matinal de IL-6. No grupo cuja toma era às 07:30 horas também se

obtiveram resultados significativos na diminuição da duração da rigidez matinal e concentração sérica matinal de IL-6, no entanto em menor escala que no grupo das 22:00 horas. As limitações que foram reconhecidas pelos autores do estudo incluíam para além da curta duração, do pequeno número de participantes e da falta de placebo, o facto dos médicos que avaliaram o doente conhecerem o grupo de randomização a que pertencia, e também a grande variação do período que decorria entre a última toma e avaliação clínica pelo próprio ou pelo médico, nomeadamente intervalo de 5,5 horas até observação após última toma às 02:00 horas e de 24 horas no outro grupo.<sup>(31)</sup>

Em 2002, foi testada a administração de 7,5mg de prednisolona, em 30 doentes com Artrite Reumatoide, que não tomaram glicocorticoides nos 3 meses anteriores nem alteraram a sua terapêutica prévia nos 6 meses anteriores, sendo que, após distribuição randomizada metade dos doentes tomavam a sua dose às 02:00 horas e os restantes às 07:30 horas. Neste estudo não se observaram diferenças significativas nas variáveis clínicas ou analíticas entre os dois grupos de randomização, apesar de existirem diferenças significativas nestas variáveis relativamente à primeira avaliação após o início do estudo. Foram avaliadas a dor, a rigidez matinal, o estado funcional e o número de articulações afetadas, bem como os marcadores inflamatórios. Faltou, tal como no estudo anterior, o uso de placebo e também se verificou que a avaliação era feita após períodos com duração muito diferente entre os dois grupos após a toma da última dose.<sup>(32)</sup>

No seguimento destes estudos continuava a dúvida acerca do melhor horário de administração dos glicocorticoides na terapêutica da Artrite Reumatoide no que diz respeito à obtenção da maior eficácia possível com menores efeitos adversos.

Por um lado, os estudos que demonstram que o horário de administração do glucorticoide influencia o nível de supressão da atividade da suprarrenal, através da inibição

de produção de ACTH, mostram que a supressão é tanto maior quanto mais a toma se aproxima do fim do dia, com o maior impacto de inibição entre as 00:00 e 04:00 horas, e menor nas tomas únicas pela manhã.<sup>(2)</sup>

Por outro lado, nos doentes com Artrite Reumatoide as variáveis clínicas com variação circadiana, nomeadamente a rigidez matinal, parecem em parte dos estudos beneficiar com a toma de baixas doses de glicocorticoide à noite, em concordância com o esperado no contexto da variação circadiana dos sintomas, da IL-6 e do cortisol. No entanto, estes resultados não foram confirmados pelos estudos que não demonstraram diferença entre os dois horários, nomeadamente, o estudo com maior duração, 6 meses. Para além dos resultados contraditórios, também o receio da perturbação do HHS inibiu a pesquisa nesta hipótese, resultando no pequeno número de estudos efetuados, com reduzido número de participantes e de curta duração.

Para além disso, a potencial importância da administração glicocorticoide às 02:00 horas estava limitada pelo facto de que se o doente necessitasse de estar acordado a essa hora para tomar a medicação, a longo prazo, isso teria influência no ritmo circadiano, o que pode ter sido importante nos resultados do estudo (32) uma vez que o grupo que fez durante 6 meses a toma às 02:00 horas, não foi comparado com outro grupo acordado nesse horário dada a inexistência de controlo com placebo. Foi entretanto desenvolvido um sistema de libertação modificada (MR) de prednisona, o *modified release delivery system*. Esta formulação liberta prednisona cerca de 4 horas após a ingestão, ou seja, quando tomado ao deitar, por volta das 22:00 horas, vai libertar o glicocorticoide por volta das 02:00 horas, adaptando assim a administração de glicocorticoide à variação circadiana da atividade da doença.<sup>(33)</sup>

Um estudo randomizado, multicêntrico, controlado com ocultação dupla publicado em 2008 denominado *Circadian Administration of Prednisone in Rheumatoid Arthritis-1* (CAPRA-1) foi conduzido com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia da formulação MR comparativamente à administração de prednisona de libertação imediata (IR). Os 288 doentes com Artrite Reumatoide foram randomizados em dois grupos, um recebeu prednisona MR para tomar ao deitar, e placebo para tomar entre as 06:00 e as 08:00 horas, e o outro grupo recebeu placebo para a hora de deitar e prednisona de libertação imediata para a tomar no período da manhã. Todos os participantes cumpriram um período de 3 meses antes do início do estudo em que tomaram a sua dose glicocorticoide habitual, cujos valores eram equivalentes a 2,5-10 mg de prednisona, sendo essa dose estável pelo menos no último mês e substituída por dose individual equivalente de prednisona durante o estudo. Os participantes tomaram também DMARD não biológicos, durante o mesmo período de 3 meses com a manutenção de uma dose estável durante o último mês pré estudo bem como durante o período do estudo. Não foi admitida terapêutica biológica nos 4 meses que antecederam o estudo.

A duração da rigidez matinal foi o principal parâmetro de avaliação. A avaliação secundária incluía a comparação da eficácia e segurança utilizando os diversos parâmetros pré definidos para a doença nomeadamente a dor, qualidade do sono, índice de atividade da doença (*DAS28*), a avaliação global da doença pelo doente e pelo médico bem como os marcadores inflamatórios, a IL-6 e o registo dos efeitos adversos. A duração da rigidez matinal foi significativamente menor, inferior em 29,2 minutos, 22,4%, no grupo da prednisona MR. Não se registaram diferenças nos restantes parâmetros, com exceção das concentrações de IL-6, que diminuíram significativamente no grupo que recebeu prednisona MR e se mantiveram constantes no grupo prednisona IR, e da velocidade de sedimentação, que diminuiu no grupo prednisona IR não tendo acontecido o mesmo no grupo MR.<sup>(33)</sup>



Após o término das 12 semanas, a totalidade dos participantes tiveram oportunidade de continuar numa segunda fase do estudo não randomizada e não controlada em que todos tomavam prednisona MR à noite durante 9 meses. As doses iniciais eram as mesmas com que tinham iniciado o estudo anterior, no entanto foram permitidas mudanças de dose durante este período. O objetivo deste prolongamento do estudo era avaliar a eficácia e segurança do uso de prednisona MR durante um intervalo de tempo mais alargado. O estudo incluiu 249 doentes e as variáveis em estudo eram a duração da rigidez matinal, o *DAS28*, a resposta aos critérios do Colégio Americano de Reumatologia - 20 (ACR-20), a concentração plasmática de IL-6 e a avaliação dos efeitos adversos.

Os resultados mostram que aos 3 meses desta fase do estudo, a diminuição da duração da rigidez matinal era de 56% para o grupo que fez desde o início a terapêutica com prednisona MR que é o grupo MR/MR, quando no final da primeira fase do estudo neste grupo a diminuição tinha sido de 34,5%. Por sua vez, era de 54% no grupo que mudou para prednisona MR apenas nesta segunda fase, grupo IR/MR, que tinha diminuído no final da primeira fase apenas 1,4%. Estes resultados mantiveram-se até à conclusão do estudo onde se verificava uma redução da rigidez matinal de 55% para o grupo MR/MR e de 45% para o grupo IR/MR. No final, 17% dos doentes afirmavam que já não tinham rigidez matinal, e o grupo cuja rigidez matinal tinha duração inferior a 1 hora passou de 10% para 29%. Quanto às variáveis secundárias foi registada uma diminuição de cerca de 50% na concentração de IL-6 no grupo IR/MR, semelhante ao que aliás tinha já acontecido no primeiro estudo ao grupo MR, e estes valores mantiveram-se até ao final do estudo, não tendo sido observada diminuição adicional no grupo MR/MR. Resultados positivos ocorreram também relativamente às restantes variáveis e os doentes passaram para grupos de atividade de doença inferior, nomeadamente o grupo dos doentes com atividade ligeira da doença aumentou de 9% para 40%. Este prolongamento do estudo confirmou os resultados que revelam os efeitos

positivos da utilização de prednisona MR e mostrou que se mantêm por um período de pelo menos 12 meses, tendo sido possível observar também que o perfil de segurança da prednisona MR é idêntico ao da formulação IR.<sup>(34)</sup>

Inserido no estudo CAPRA-1 e no seu prolongamento, tendo em vista esclarecer o efeito a longo prazo da prednisona MR no eixo HHS, foram efetuados testes com hormona libertadora de corticotrofina a 28 participantes em três períodos específicos nomeadamente antes do estudo, no final dos 3 meses correspondentes à primeira fase e no final dos 9 meses da segunda fase. Uma vez que a prednisona MR têm uma libertação mais paralela à variação fisiológica de cortisol, a expectativa era a de este esquema terapêutico não tivesse um impacto significativo na função do eixo HHS. No total foram analisados 64 testes, 32 com cada formulação, sendo que 54 correspondiam a doentes cuja dose de prednisona não ultrapassava os 5mg. A mudança de prednisona IR para prednisona MR nos participantes que já tomavam glicocorticoides não aumentou o risco de insuficiência do eixo HHS ou de deterioração da supressão preexistente. Não se verificou correlação com uma maior atividade da doença nos indivíduos cuja concentração de cortisol pré-teste e após estimulação era baixa. Para além destes resultados, durante as duas fases do estudo não se registaram efeitos adversos que fossem atribuíveis a perturbação do eixo HHS.<sup>(35)</sup>

O estudo CAPRA-2 foi conduzido durante 12 semanas com a participação de 350 doentes cuja resposta aos DMARD não biológicos não era adequada. Os participantes foram randomizados em dois grupos, um dos quais recebia 5mg de prednisona MR enquanto o outro grupo recebia placebo. Os dois grupos continuavam durante o estudo com a terapêutica DMARD que tomavam até então. Tal como no estudo CAPRA-1, a prednisolona MR diminuiu a duração da rigidez matinal, bem como reduziu os índices utilizados na avaliação da atividade da doença. Tanto no estudo CAPRA-1, primeira e segunda fases, como no estudo

CAPRA-2, a incidência de efeitos adversos foi baixa e comparável entre a prednisona MR, prednisona IR e o ramo placebo.<sup>(36)</sup>

Em 2010 foi estudada a dinâmica de variação circadiana das concentrações séricas da citocinas pró-inflamatórias e do cortisol no contexto da administração de 5 mg de prednisona MR às 22:00 horas, durante 2 semanas em 9 doentes que não se encontravam a fazer terapêutica glicocorticoide. No grupo tratado verificou-se melhoria significativa nas queixas de rigidez matinal, dor, atividade da doença e na resposta de fase aguda. O valor pré-tratamento da IL-6 atingiu o máximo de 42,2 pg/mL às 08:30 horas, já no período pós-tratamento o valor máximo foi de 21,3 pg/mL às 01:35 horas. (Figura 3) A variação circadiana habitual do cortisol foi registada pré estudo, e no final das 2 semanas de intervenção verificando-se que o cortisol sérico era mais baixo durante a tarde e noite, com a concentração vale a passar de 2,9µg/dL para 2,0 µg/dL. Pela manhã, a concentração de cortisol aumentou de 14,1µg/dL para 19,4µg/dL. Uma vez que não se verificou com as outras citocinas uma alteração semelhante à que se observou com a IL-6 durante o período em estudo, e dado que a variação na média da concentração sérica de IL-6 relativa às 24 horas se correlacionou com a melhoria verificada na rigidez matinal, atribuíram-se as melhorias verificadas na rigidez à diminuição da concentração de IL-6. Os doentes deste estudo cujo perfil de citocinas incluía concentrações elevadas de outras citocinas pró-inflamatórias foram precisamente os que não registaram melhoria na rigidez matinal reforçando adicionalmente a hipótese mencionada.<sup>(19)</sup> A apoiar o papel de relevo da IL-6 na Artrite Reumatoide, para além dos resultados de diminuição dos sintomas associada à diminuição da concentração da IL-6 nos estudos referidos, estão também os estudos reveladores da eficácia do inibidor do recetor da IL-6 na terapêutica da Artrite Reumatoide e o crescente interesse em desenvolver moléculas que atuem nesta via.<sup>(37)</sup>

Conhecidos os estudos efetuados recentemente e as suas limitações, as questões a esclarecer em análises futuras incluem a avaliação da persistência dos efeitos observados por períodos superiores a 12 meses com a prednisona MR, bem como possíveis progressos em sintomas como a dor ou o aparecimento de efeitos adversos em períodos alargados. Por verificar está também se esta formulação iguala a de libertação imediata no que diz respeito à prevenção da destruição óssea bem como as possíveis diferenças na eficácia da libertação modificada de prednisona quando utilizada em doentes que estão a tomar pela primeira vez glicocorticoides. É importante avaliar a possibilidade desta nova formulação terapêutica permitir diminuir a dose utilizada tendo em vista ganhos especialmente no perfil de efeitos adversos.<sup>(33, 34, 38)</sup> Além destas questões, é necessário esclarecer também o efeito da formulação MR sobre o eixo HHS uma vez que o estudo realizado inclui um número reduzido de participantes.

Os resultados relativos à diminuição da rigidez matinal como marcador da eficácia da aplicação da Cronoterapêutica, apontam para uma influência marcada do ritmo biológico da IL-6 e do cortisol na ocorrência deste sintoma e estes resultados têm relevância na prática clínica uma vez que a rigidez matinal limita a função, especialmente a força de preensão dos doentes. A rigidez matinal tem sido um parâmetro negligenciado na maioria dos estudos na Artrite Reumatoide, no entanto, a sua importância foi exposta na sequência de resultados que mostram que em indivíduos cujo tempo de evolução da doença é curto, o grau de rigidez matinal parece refletir melhor a limitação funcional e a dor do que os parâmetros tradicionais de contagem de articulações afetadas e velocidade de sedimentação. E ainda, que a contagem do número de articulações edemaciadas e a rigidez matinal são mais preditivas do que a proteína C reativa ou a contagem do número de articulações dolorosas, da necessidade de alteração da terapêutica. Verificou-se também que a intensidade e a duração da rigidez matinal nos primeiros anos de manifestação da doença desempenha um papel importante na

decisão de abandonar o emprego, o que representa uma significativa parcela dos custos desencadeados pela Artrite Reumatoide e se apresenta como uma janela temporal de oportunidade de investimento na terapêutica e educação do doente para evitar esse desfecho.<sup>(11, 39)</sup>

Desta forma, apesar dos novos critérios de classificação e de remissão da Artrite Reumatoide publicados em 2010, resultantes da colaboração entre o ACR e a EULAR, não incluírem a rigidez matinal, é importante que este sintoma continue a ser avaliado e alvo de esforços no sentido de o diminuir, uma vez que, da ocorrência do mesmo resultam para além do referido, limitações na programação das atividades diárias, na comparência ao trabalho e repercussões a nível do humor e consequentemente têm um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes.<sup>(10, 40, 41)</sup>

As informações obtidas com a aplicação dos princípios da Cronoterapêutica à Artrite Reumatoide podem ser úteis noutras patologias inflamatórias crónicas nas quais o papel representado pela corticoterapia, o que foi melhor estudado até agora, seja relevante.

Apesar dos anti-inflamatórios não esteroides de curta e média duração de ação serem frequentemente administrados à noite em doentes com Artrite Reumatoide, poucos estudos foram publicados a testar esta hipótese. Um destes estudos testou com ocultação dupla e desenho cruzado, a administração da dose bi-diária de 100mg de flurbiprofeno a 17 doentes, em três horários diferentes, às 08:00, 13:00 e 23:00 horas, durante 14 dias em cada uma das três combinações. Verificou-se que a combinação que produzia menores resultados relativamente à diminuição da dor e rigidez matinal descritas pelo doente era a que não incluía uma dose às 23:00 horas, no entanto, este era também o esquema que implicava um maior período de tempo entre as administrações o que pode ter influenciado este resultado.<sup>(42)</sup>

A hipótese da extensão dos benefícios da aplicação da Cronoterapêutica a outros fármacos usados na Artrite Reumatoide levou um grupo japonês a estudar os resultados com o metotrexato e o tacrolimus.

Com base nas informações de estudos em modelos animais que apontam para uma toxicidade do metotrexato dependente do horário de administração e de estudos em crianças com leucemia em que a eficácia terapêutica do metotrexato melhorou com a administração à noite, testaram a sincronização do horário da dose de metotrexato com o ritmo circadiano do TNFalfa num modelo animal de artrite induzida por colagénio. Tendo verificado que a melhoria da artrite era dependente do horário, passaram ao ensaio desta hipótese em doentes japoneses com Artrite Reumatoide. Durante 3 meses foram estudados os efeitos da administração do mesmo fármaco a 22 doentes, na mesma dose que era já estável nos últimos 3 meses e frequência habitual, três vezes por semana, mas administrado à hora de deitar. Não foram permitidos outros DMARD nem início de terapêutica glicocorticoide no mês que antecedeu o estudo. No que diz respeito à atividade da doença, o DAS28 melhorou de forma significativa desde a primeira avaliação ao fim de 1 mês. Este resultado deve-se fundamentalmente à diminuição do edema das articulações, já que a alteração do número de articulações dolorosas e da proteína C reativa não foi relevante. Cerca de 41,2% dos doentes revelavam melhorias dos sintomas e 23,5% atingiram a remissão clínica. A capacidade funcional avaliada pelo *modified health assessment questionnaire* também melhorou de forma marcada e não se registaram efeitos adversos graves. Uma vez que a farmacocinética do metotrexato testada em doentes com cancro não parece ser afetada pelo horário de administração, os resultados obtidos neste estudo da Artrite Reumatoide foram interpretados como sendo devidos à ação imunossupressora do metotrexato dependente do horário sobre as citocinas com ritmo circadiano.

O metotrexato é atualmente o fármaco mais importante para o tratamento da Artrite Reumatoide e por conseguinte estes resultados são promissores na medida em que podem resultar num grande impacto na diminuição dos sintomas da Artrite Reumatoide e no controlo sob os graves efeitos adversos que podem resultar do seu uso. No entanto, neste estudo os doentes estavam cientes de que a terapêutica sofrera alterações, não havia ocultação nem uso de placebo, o número de participantes era reduzido e a duração foi curta. A partir destes resultados o mesmo grupo está a desenvolver um estudo clínico controlado randomizado com ocultação dupla.<sup>(43)</sup>

O mesmo grupo de investigadores testou em modelos animais a influência do horário de administração na eficácia da terapêutica da Artrite Reumatoide com tacrolimus, sabendo que a ação imunossupressora do tacrolimus se deve à diminuição da transcrição das citocinas cuja modulação circadiana noutros estudos parece trazer ganhos importantes. No entanto, apesar de terem encontrado diferenças na eficácia das tomas nos diferentes horários, sendo o horário em que os efeitos eram superiores coincidente com o verificado para o metotrexato, estes resultados pareciam relacionar-se com a diminuição de leucócitos, que também se encontram aumentados na Artrite Reumatoide e participam na resposta inflamatória e não se relacionavam com a diminuição discrepante das citocinas pró-inflamatórias nos dois grupos.<sup>(44)</sup>

## **Conclusões**

A investigação da administração dos fármacos segundo os princípios da Cronoterapêutica na Artrite Reumatoide tem acompanhado a evolução dos conhecimentos acerca dos ritmos biológicos da doença, inicialmente a partir do conhecimento da variação circadiana dos sinais e sintomas e mais recentemente, impulsionada pela identificação das alterações verificadas nos parâmetros analíticos.

A administração dos fármacos à hora de levantar revela-se uma opção tardia que tenta corrigir os fenómenos já em curso, perante a cascata de eventos inflamatórios que decorre no período noturno, resultando em taxas de sucesso potencialmente limitado comparativamente à administração nas primeiras horas da madrugada, uma vez que, este horário permite uma modulação do processo de uma forma preventiva.

O uso da estratégia de libertação modificada na terapêutica glicocorticoide representa um avanço importante para a aplicação da Cronoterapêutica e os primeiros resultados apontam para melhoria clínica e dos parâmetros analíticos da doença, verificando-se diminuição da rigidez matinal, sem aumento dos efeitos adversos, nomeadamente perturbação do eixo HHS. A serem confirmados em tratamento prolongado, estes resultados constituem um ganho importante na qualidade de vida do doente.

Os conhecimentos adquiridos no âmbito da Cronoterapêutica glicocorticoide na Artrite Reumatoide impulsionaram já investigações para adaptação da administração de outros medicamentos nesta doença segundo os mesmos princípios, bem como da possibilidade da sua utilização no tratamento de outras doenças inflamatórias músculo-esqueléticas.



## Referências Bibliográficas

1. Smolensky MH, Peppas NA. Chronobiology, drug-delivery, and chronotherapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59(9-10):823-4.
2. Ohdo S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62(9-10):859-75. Epub 2010/03/02.
3. Mandal AS, Biswas N, Karim KM, Guha A, Chatterjee S, Behera M, et al. Drug delivery system based on chronobiology--A review. *J Control Release.* 2010;147(3):314-25. Epub 2010/08/10.
4. Levi F, Schibler U. Circadian rhythms: mechanisms and therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47:593-628. Epub 2007/01/11.
5. Paschos GK, Baggs JE, Hogenesch JB, FitzGerald GA. The role of clock genes in pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2010;50:187-214. Epub 2010/01/09.
6. Ohdo S, Koyanagi S, Matsunaga N. Chronopharmacological strategies: Intra- and inter-individual variability of molecular clock. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62(9-10):885-97. Epub 2010/07/20.
7. Lamont EW, James FO, Boivin DB, Cermakian N. From circadian clock gene expression to pathologies. *Sleep Med.* 2007;8(6):547-56. Epub 2007/03/31.
8. Burioka N, Fukuoka Y, Koyanagi S, Miyata M, Takata M, Chikumi H, et al. Asthma: Chronopharmacotherapy and the molecular clock. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62(9-10):946-55. Epub 2010/04/03.
9. Cooles FA, Isaacs JD. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(3):233-40. Epub 2011/03/24.
10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European

League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81. Epub 2010/09/28.

11. Cutolo M, Straub RH, Buttgereit F. Circadian rhythms of nocturnal hormones in rheumatoid arthritis: Translation from bench to bedside. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):905-8.

12. Straub RH, Cutolo M. Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: Implications for pathophysiology and therapeutic management. *Arthritis Rheum.* 2007;56(2):399-408.

13. Mouterde G, Lukas C, Logeart I, Flipo RM, Rincheval N, Daures JP, et al. Predictors of radiographic progression in the ESPOIR cohort: the season of first symptoms may influence the short-term outcome in early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(7):1251-6. Epub 2011/04/26.

14. Cutolo M, Otsa K, Laas K, Yprus M, Lehtme R, Secchi ME, et al. Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clinical and experimental rheumatology.* 2006;24(6):702-4. Epub 2007/01/09.

15. Cutolo M. Rheumatoid arthritis: circadian and circannual rhythms in RA. *Nature reviews Rheumatology.* 2011;7(9):500-2. Epub 2011/08/03.

16. Cutolo M, Straub RH. Circadian rhythms in arthritis: Hormonal effects on the immune/inflammatory reaction. *Autoimmun Rev.* 2008;7(3):223-8.

17. Perry MG, Kirwan JR, Jessop DS, Hunt LP. Overnight variations in cortisol, interleukin 6, tumour necrosis factor alpha and other cytokines in people with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):63-8. Epub 2008/04/01.

18. Buttgereit F, Burmester GR, Straub RH, Seibel MJ, Zhou H. Exogenous and endogenous glucocorticoids in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):1-9. Epub 2010/10/12.

19. Kirwan JR, Clarke L, Hunt LP, Perry MG, Straub RH, Jessop DS. Effect of novel therapeutic glucocorticoids on circadian rhythms of hormones and cytokines in rheumatoid arthritis: *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010. p. 127-33.
20. Cutolo M, Villaggio B, Otsa K, Aakre O, Sulli A, Seriollo B. Altered circadian rhythms in rheumatoid arthritis patients play a role in the disease's symptoms. *Autoimmun Rev*. 2005;4(8):497-502.
21. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Secchi ME, Soldano S, Seriollo B, et al. Circadian rhythms: Glucocorticoids and arthritis. 2006. p. 289-99.
22. Cutolo M, Maestroni GJ, Otsa K, Aakre O, Villaggio B, Capellino S, et al. Circadian melatonin and cortisol levels in rheumatoid arthritis patients in winter time: a north and south Europe comparison. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):212-6. Epub 2005/01/14.
23. Forrest CM, Mackay GM, Stoy N, Stone TW, Darlington LG. Inflammatory status and kynurenine metabolism in rheumatoid arthritis treated with melatonin. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(4):517-26. Epub 2007/05/18.
24. Jacobs JW, Bijlsma JW. Modified release prednisone in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1257-9. Epub 2010/06/08.
25. van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkens MA, Buttgereit F, et al. Patient and rheumatologist perspectives on glucocorticoids: an exercise to improve the implementation of the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1015-21. Epub 2009/09/19.
26. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964-75. Epub 2010/05/07.

27. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1010-4. Epub 2010/05/08.
28. Deandrade JR, McCormick JN, Hill AG. Small Doses of Prednisolone in the Management of Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1964;23:158-62. Epub 1964/03/01.
29. Kowanko IC, Pownall R, Knapp MS. Time of day of prednisolone administration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1982;41(5):447-52.
30. De Silva M, Binder A, Hazleman BL. The timing of prednisolone dosage and its effect on morning stiffness in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1984;43(6):790-3. Epub 1984/12/01.
31. Arvidson NG, Gudbjornsson B, Larsson A, Hallgren R. The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(1):27-31. Epub 1997/01/01.
32. Karatay S, Şenel K, Uğur M, Yildirim K. The timing of low dose glucocorticoid therapy in treatment of rheumatoid arthritis. *Pain Clinic*. 2002;13(4):305-12.
33. Buttgereit F, Doering G, Schaeffler A, Witte S, Sierakowski S, Gromnica-Ihle E, et al. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9608):205-14. Epub 2008/01/22.
34. Buttgereit F, Doering G, Schaeffler A, Witte S, Sierakowski S, Gromnica-Ihle E, et al. Targeting pathophysiological rhythms: prednisone chronotherapy shows sustained efficacy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1275-80. Epub 2010/06/15.
35. Alten R, Doring G, Cutolo M, Gromnica-Ihle E, Witte S, Straub R, et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis function in patients with rheumatoid arthritis treated with nighttime-release prednisone. *J Rheumatol*. 2010;37(10):2025-31. Epub 2010/08/05.

36. Buttgereit F, Szechinski, Jacek, Doring, Gisela, Witte, Stephan, Knauer, Christine, Grahn, Amy, et al; . Safety of a Novel Modified-Release (MR) Prednisone Formulation: Results of the Circadian Administration of Prednisone in Rheumatoid Arthritis (CAPRA) Studies. [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2010;62(Suppl 10):1123.
37. Woodrick RS, Ruderman EM. Interleukin 6 inhibition - RA and beyond. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases.* 2011;69(3):225-9. Epub 2011/11/01.
38. Bijlsma JW, Jacobs JW. Glucocorticoid chronotherapy in rheumatoid arthritis. *The Lancet.* 2008;371(9608):183-4.
39. Westhoff G, Buttgereit F, Gromnica-ihle E, Zink A. Morning stiffness and its influence on early retirement in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2008;47(7):980-4.
40. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):573-86. Epub 2011/02/05.
41. da Silva JA, Phillips S, Buttgereit F. Impact of impaired morning function on the lives and well-being of patients with rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology Supplement.* 2011;125:6-11. Epub 2011/05/06.
42. Kowanko IC, Pownall R, Knapp MS. Circadian variations in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in the therapeutic effectiveness of flurbiprofen at different times of day. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;11(5):477-84.
43. To H, Yoshimatsu H, Tomonari M, Ida H, Tsurumoto T, Tsuji Y, et al. Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis. *Chronobiol Int.* 2011;28(3):267-74.

44. Obayashi K, Tomonari M, Yoshimatsu H, Fukuyama R, Ieiri I, Higuchi S, et al. Dosing time-dependency of the arthritis-inhibiting effect of tacrolimus in mice. *J Pharmacol Sci.* 2011;116(3):264-73.
45. Kirwan JR. Targeting the time of day for glucocorticoid delivery in rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumtol.* 2011;6(3):273-9.

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor Albino Teixeira pela orientação e disponibilidade demonstradas.

À família e amigos pelo apoio.

## Figuras

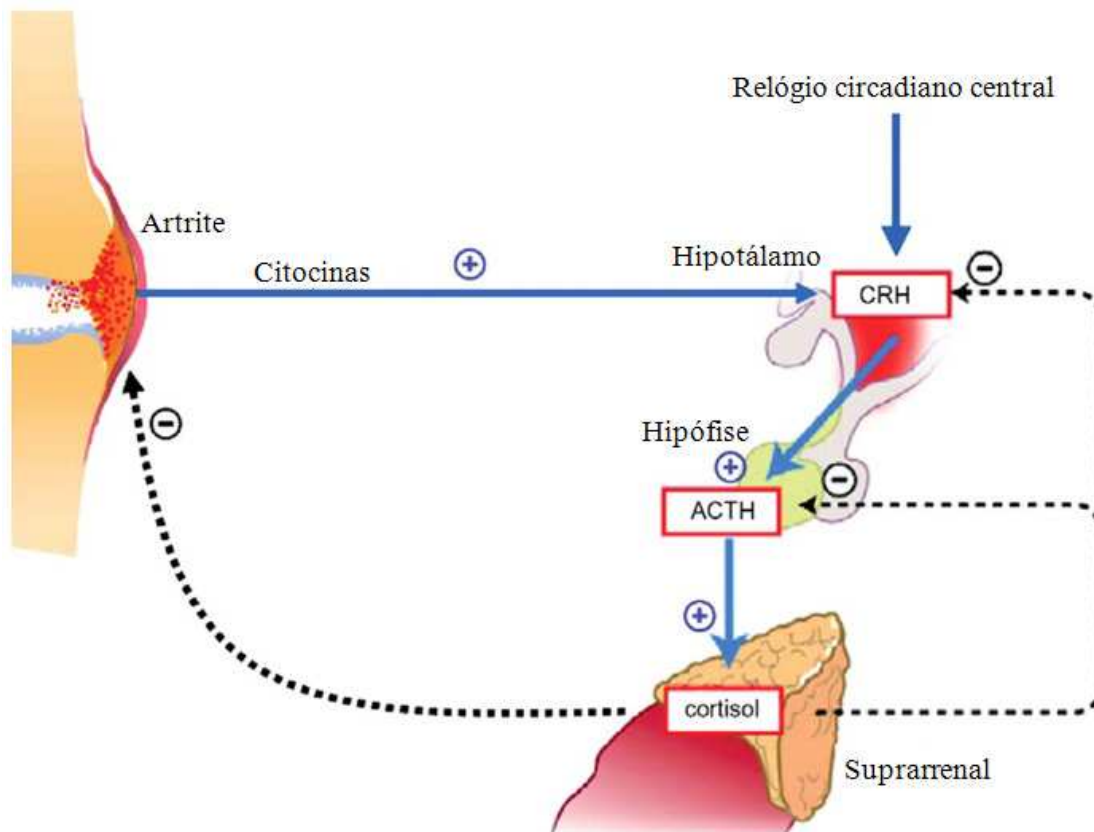


Figura 1. As citocinas pró-inflamatórias Interleucina 6, Interleucina 1 e Fator de Necrose Tumoral promovem a produção de cortisol pela suprarrenal através da estimulação do eixo hipotálamo-hipofisário-suprarrenal que é habitualmente controlado pelo relógio circadiano central. CRH, Hormona libertadora de corticotrofina; ACTH, Hormona adrenocorticotrófica.

Modificado com autorização de (24).



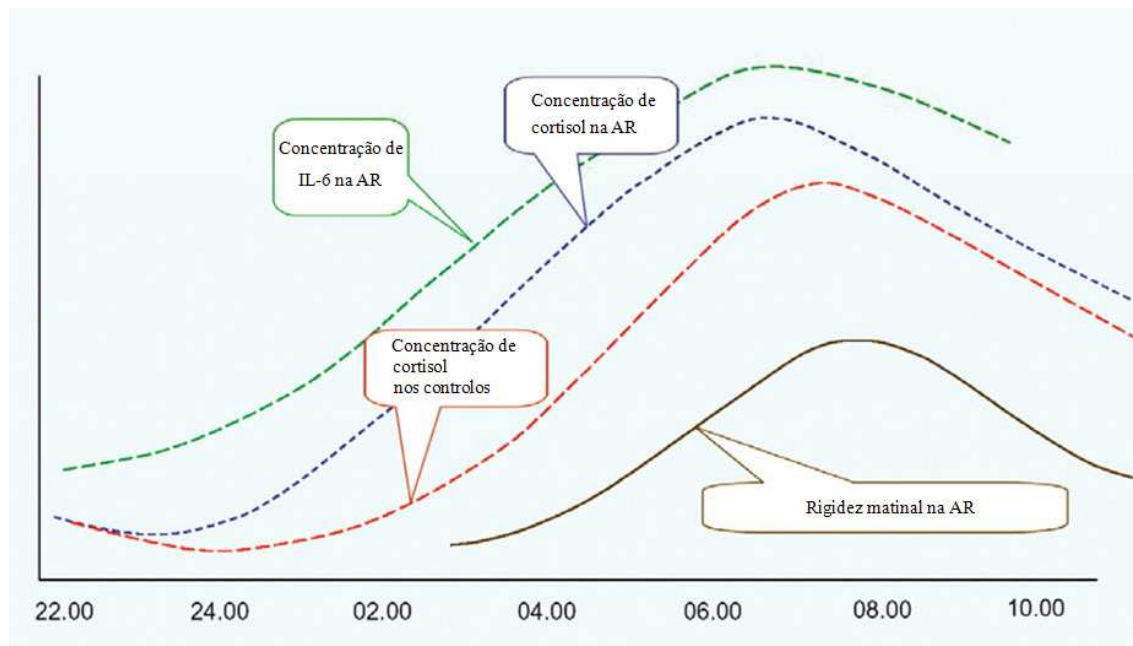


Figura 2. Diagrama cronológico do processo biológico na Artrite Reumatoide em comparação com o dos controlos. AR, Artrite Reumatoide; IL-6, Interleucina 6.

Modificado com autorização de (24).

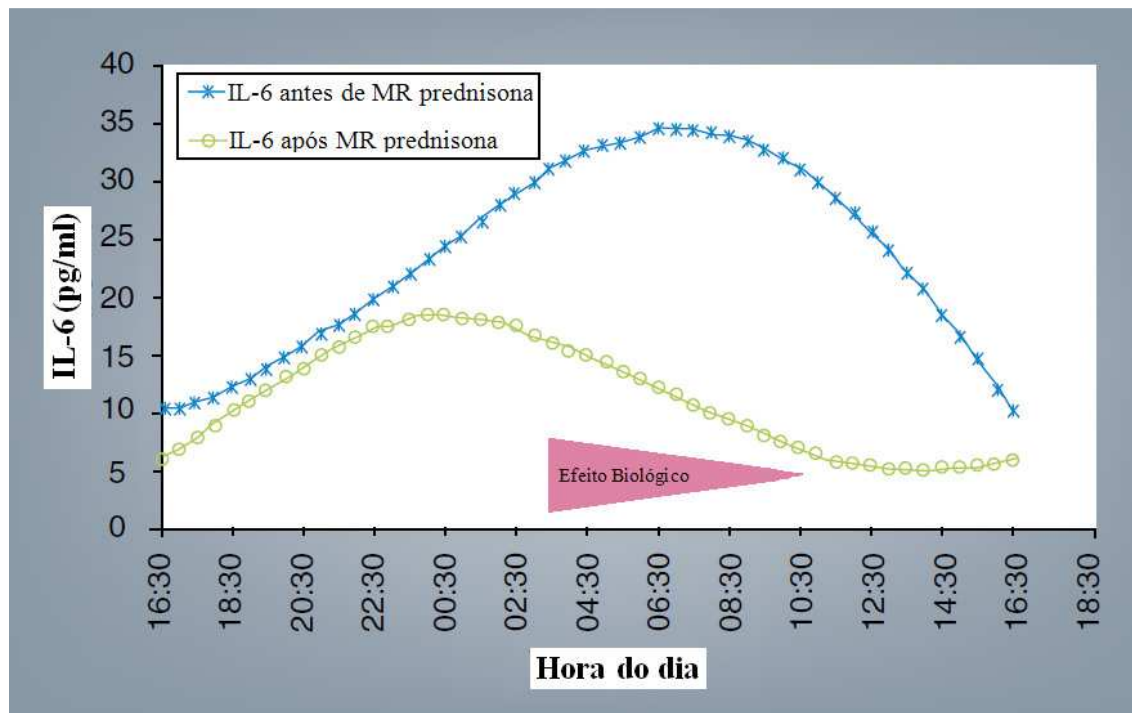


Figura 3. Concentrações sanguíneas de Interleucina 6 em 9 doentes antes e após 2 semanas de tratamento com prednisona de libertação modificada às 22:00 horas e representação do tempo de efeito biológico do fármaco. IL-6, Interleucina 6; MR, libertação modificada. Valores da concentração de Interleucina 6 retificados.

Modificado com autorização de (45).

## **Anexo**

### **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**

#### **Instruções aos Autores**

A Revista Portuguesa de Farmacoterapia aceita para publicação artigos de investigação fundamental, investigação clínica, farmacologia, farmacoterapia, farmacoepidemiologia, farmacoeconomia, farmacocinética e biodisponibilidade, bem como artigos de revisão, artigos de opinião e outros que possam contribuir para o desenvolvimento dos conhecimentos científicos nestas áreas. São também aceites destaques temáticos, notas bibliográficas e cartas ao Diretor. Todos os artigos deverão ser redigidos em português, podendo ser aceites textos em inglês.

Os artigos propostos não podem ter sido objeto de qualquer outro tipo de publicação, nem ter sido simultaneamente propostos para publicação noutras revistas ou jornais. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade da Revista Portuguesa de Farmacoterapia e não poderão ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem prévia autorização do seu Diretor.

A Revista Portuguesa de Farmacoterapia subscrive os requisitos constantes das normas de Vancouver, cuja última revisão publicada se encontra no sítio Internet do International Committee of Medical Journal Editors (ICJME) (<http://www.icmje.org/>). Recomenda-se aos autores a sua leitura atenta. Estas normas são publicadas anualmente na Revista Portuguesa de Farmacoterapia, considerando-se em vigor a última versão publicada.

#### **Organização Científica dos Artigos**

Os artigos submetidos para publicação na *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* deverão ser preparados de acordo com os Requisitos uniformes para manuscritos submetidos a revistas

médicas, redigidos pela ICMJE e os documentos incluídos na rede Enhancing the Quality and Transparency of Health Research – EQUATOR (<http://www.equator-network.org/>).

A revista publica artigos da iniciativa dos autores e dos editores. Os artigos da iniciativa dos autores podem ser: estudos originais, artigos breves, artigos de revisão, artigos de opinião e debate e as cartas aos editores. Os editoriais, documentos, destaque, artigos das secções Formação, Política da Saúde e do Medicamento e Leitura Recomendada são da iniciativa dos editores, embora possam ser aceites submissões da iniciativa dos autores. Qualquer artigo da iniciativa dos autores e os artigos solicitados pelos editores são sujeitos a um processo de revisão por pares. Nesta secção apresentam-se os elementos que são comuns a todas as tipologias de artigo e uma descrição dessas diferentes tipologias.

### **Elementos Comuns a Todas as Tipologia de Artigo**

Todos os artigos apresentados à *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* deverão ter um título, a descrição dos Autores, um corpo de texto e referências bibliográficas. Na maioria das tipologias será necessário um resumo. No caso de existirem pessoas que tenham feito contributos importantes para o artigo mas que não cumpram os critérios de autoria poderá ser incluída uma secção denominada Agradecimentos que será colocada a seguir às referências bibliográficas. Em determinadas tipologias de artigos poderão ser incluídas ilustrações no corpo de texto.

O artigo terá que ter um título e um resumo em português e em inglês. Os resumos deverão ser seguidos por palavras-chave (no máximo seis).

As Referências Bibliográficas devem seguir o formato indicado nas normas internacionais (estilo de Vancouver).

## **Artigos de Revisão**

Estudos de revisão bibliográfica e trabalhos de síntese ou atualização. Os estudos de revisão não deverão ultrapassar as 12 000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitidas até dez ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo.

- **Conteúdo:** Consistem em estudos de revisão bibliográfica, trabalhos de síntese ou atualização clínica que possam constituir instrumentos auxiliares de atualização e de aperfeiçoamento da prática clínica. Os autores são encorajados a seguir as normas PRISMA (previamente chamada QUOROM) para revisões sistemáticas<sup>9</sup> e MOOSE para meta-análises de estudos observacionais<sup>10</sup>. Os autores de artigos de revisão baseada na evidência podem considerar úteis as recomendações publicadas na revista *American Family Physician*.

- **Dimensão:** Os estudos de revisão não deverão ultrapassar as 12 000 palavras, sendo admitido o número máximo de dez ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.

- **Estrutura:** Os artigos devem incluir um Título, um Resumo e Palavras-chave (no máximo seis). O corpo de texto é subdividido em: Introdução, Métodos, Resultados, Conclusões. Poderão ser incluídos Agradecimentos. O artigo deve incluir Referências Bibliográficas.

- **Corpo do artigo:** A Introdução deverá ser sintética. Deve apresentar claramente o problema em questão, referir os motivos que levaram à execução do estudo e discutir a sua oportunidade. A pergunta e o objetivo específico da revisão deverão aparecer claramente formulados no final da introdução. Os Métodos deverão descrever a metodologia usada para efetuar o processo de revisão. Devem, nomeadamente, ser indicados o tópico em revisão, definições várias (por exemplo, critérios de diagnóstico), processo utilizado para a pesquisa bibliográfica (período a que diz respeito a revisão, bases de dados eletrónicas ou documentais consultadas, descritores utilizados para a pesquisa, pesquisa manual de bibliografias, contacto com peritos na área para identificação de artigos relevantes) e processos e critérios de seleção dos artigos.

Os Resultados devem ser apresentados de forma estruturada e sistematizada e com recurso a subtítulos, se necessário. Devem incluir os resultados da pesquisa e elementos de argumentação crítica (avaliação de qualidade dos dados, síntese de dados, perspectivas em confronto, identificação de problemas não resolvidos). As Conclusões devem fornecer um resumo crítico dos dados relevantes, enfatizar os aspetos práticos, equacionar os problemas que subsistem e propor perspectivas futuras.

- **Resumo:** O Resumo deve expor os objetivos do trabalho, a metodologia básica, os resultados e conclusões principais e realçar aspetos novos e importantes da revisão. É obrigatoriamente estruturado, incluindo os seguintes subtítulos: Objetivos, Fontes de Dados, Métodos de Revisão, Resultados e Conclusões. No resumo dos resultados pretende-se a indicação do número e características dos estudos incluídos e excluídos.

Podem ser incluídos os achados qualitativos e quantitativos mais relevantes.

### **Organização Formal dos Artigos**

Formatação dos ficheiros eletrónicos submetidos:

Os artigos devem ser dactilografados em qualquer processador de texto e gravados num dos seguintes formatos: Microsoft Word, RTF ou Open Office. As páginas devem ser numeradas.

Primeira Página

Deverá incluir apenas:

1. O título do artigo, que deverá ser conciso.
2. O nome do autor ou autores (devem usar-se apenas dois ou três nomes por autor).
3. O grau, título ou títulos profissionais e/ou académicos do autor ou autores.
4. O serviço, departamento ou instituição onde trabalha(m).

## Segunda Página

Deverá incluir apenas:

1. O nome, telefone/fax, endereço de correio eletrónico e endereço postal do autor responsável pela correspondência com a revista acerca do manuscrito.
2. O nome, endereço de correio eletrónico e endereço postal do autor a quem deve ser dirigida a correspondência sobre o artigo após a sua publicação na revista.

## Terceira Página

Deverá incluir apenas:

1. Título do artigo.
2. Um resumo que não deve ultrapassar as 300 palavras. O resumo deve respeitar as normas indicadas para o tipo de artigo em questão e tornar possível a compreensão do artigo sem que haja necessidade de o ler.
3. Seis palavras-chave no máximo ou curtas frases.
4. Indicação da tipologia do artigo (a que secção da revista se destina).

## Páginas Seguintes

As páginas seguintes incluirão o texto do artigo, devendo cada uma das secções em que este se subdivide começar no início de uma página.

## Primeira Página a Seguir ao Texto

Deverá conter o início do capítulo Referências Bibliográficas.

## Primeira Página a Seguir a Referências Bibliográficas

Deverá incluir o capítulo Agradecimentos, quando este exista.

## Páginas seguintes

Deverão incluir as ilustrações. Estas devem ser enviadas cada uma em sua folha com indicação do respetivo número (algarismo árabe ou numeração romana) e legenda. Gráficos, diagramas, gravuras e fotografias (figuras) deverão ser apresentados com qualidade que permita a sua reprodução direta. Não devem ser utilizados gráficos tridimensionais. As figuras em formato digital devem ser enviadas como ficheiros separados, e não dentro do documento de texto. São aceites os formatos JPEG, TIF e EPS, preferencialmente com uma resolução de 300 pontos por polegada (dpi) ou superior. As figuras em suporte de papel ou filme (diapositivos) deverão ter boa qualidade e ser devidamente identificadas com etiqueta autocolante no verso ou na margem.

## Normas de Estilo

O uso de abreviaturas e símbolos, bem como as unidades de medida, devem estar de acordo com as normas internacionalmente aceites.

**1.** As maiúsculas devem usar-se apenas nas seguintes situações:

- a)** no título e nas principais secções do trabalho;
- b)** no início do subtítulo (caso exista);
- c)** na primeira palavra de todos os períodos;
- d)** nas palavras principais de capítulos, subcapítulos, secções e subsecções;
- e)** nas palavras dos títulos das figuras e quadros;
- f)** em nomes de escalas e instrumentos de medida;
- g)** em substantivos determinados por numeral ou letra;
- h)** em nomes de cadeiras ou disciplinas académicas.



2. Usar sempre o nome farmacológico. Pode, se justificado, incluir-se o nome comercial em parênteses, após a primeira referência ao fármaco no texto.
3. Escrever por extenso algarismos menores que 11. As exceções são: quando se fazem comparações com números iguais ou superiores a 11, se utilizam unidades de medida, para representar funções matemáticas, quantidades fracionais, percentagens e razões. Nunca iniciar uma frase com um algarismo.
4. Usar sempre algarismos para designar tempo, data, idade, amostra e população, tamanho, resultados, dosagens, percentagens, graus de temperatura, medidas métricas e pontos numa escala.
5. Por regra, não usar abreviaturas fora de parênteses. As abreviaturas utilizadas pelos sistemas de medidas (por exemplo, kg) são a exceção.
6. Os acrónimos só devem ser utilizados se fazem parte da linguagem corrente (por exemplo, OMS) ou para designar uma sigla ou uma expressão técnica que vai ser utilizada repetidamente (por exemplo, DPOC). Neste caso, o seu uso deve ser apresentado entre parênteses, depois da expressão original, na primeira vez que é utilizado no texto.
7. Devem-se evitar estrangeirismos, sempre que possível.
8. Não usar sublinhados.
9. Usar negrito apenas em títulos.
10. Usar *itálico* apenas nas seguintes situações: referências bibliográficas, palavras estrangeiras e nomes técnicos das classificações científicas.
11. Os símbolos estatísticos (por exemplo, *t*, *r*, *M*, *DP*, *p*) devem ser escritos em *itálico*, com exceção dos símbolos em grego.
12. A indicação da casa decimal deve fazer-se através de uma vírgula e não de um ponto final.
13. No texto, os números decimais devem ser apresentados apenas com duas casas e com arredondamento, a não ser em casos excecionais em que tal se justifique.

**14.** Os operadores aritméticos e lógicos, tais como +, -, =, <, e >, levam espaço antes e depois.

### Referências Bibliográficas

As Referências Bibliográficas devem ser assinaladas no texto com algarismos árabes em elevado, pela ordem de primeira citação e incluídas neste capítulo, utilizando exatamente a mesma ordem de citação no texto. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. O numeral da referência deverá ser colocado após a pontuação (ponto, vírgula, etc.). Se após uma frase houver lugar à citação de mais do que uma referência estas deverão ser separadas por vírgulas, exceto se forem sequenciais; nessa circunstância serão separadas por hífen. As referências a documentação legal deverão ser concisas mas, ao mesmo tempo, completas, incluindo informação sobre o tipo de diploma e seu número e data, o local onde foi publicado e as páginas.

## Apêndice

Tabela resumo dos ensaios clínicos da Cronoterapêutica na Artrite Reumatoide.

Ano/ Referência	Desenho de estudo	Nº de doentes com AR	Duração	Terapêutica	Horário de toma (horas)	Outras terapêuticas permitidas/prévias	Resultados
<b>1964/ (28)</b>	Controlado com placebo, randomizado, ocultação dupla, cruzado.	49	Duas semanas alternadas em cada horário	5 mg prednisolona lid	22:00 vs ao levantar	Sem terapêutica prévia superior a 5mg prednisolona. 42 dos 56 inicialmente incluídos já tomavam 5mg prednisolona à noite, há 64 semanas em média.	28 dos 49 doentes preferiam o horário das 22:00 horas, com maior diminuição da rigidez matinal.
<b>1982/ (29)</b>	Controlado com placebo, randomizado, ocultação dupla, cruzado.	12	Três períodos de 4 semanas cada	5 - 6 mg prednisolona lid	08:00 ou 13:00 ou 23:00	As terapêuticas prévias foram mantidas na mesma dose. Alguns doentes já tomavam Gc antes.	Não foram encontradas diferenças entre os três horários no que diz respeito à variação circadiana do edema das articulações dos dedos ou força de preensão.
<b>1984/ (30)</b>	Controlado com placebo, randomizado, ocultação dupla, cruzado.	41	Dois períodos de um mês cada.	5 - 8 mg de prednisolona lid (era a TH)	22:00 - 23:00 vs. 06:00 - 07:00	Terapêutica prévia, inclusive Gc, mantida estável nos 3 meses anteriores.	Preferência de 16 dos doentes pela dose noturna, contra cinco doentes que preferiam a dose da manhã. No conjunto dos doentes a redução da rigidez matinal era significativamente mais pronunciada quando o Gc era administrado à noite.
<b>1997/ (31)</b>	Randomizado, controlado com prednisolona no horário da manhã	26	4 dias	5 - 7,5 mg prednisolona lid	02:00 (13doentes) vs. 07:30 (13doentes)	Sem Gc nos 3 meses antes.	Efeito significativo favorável da administração às 02:00 horas na duração da rigidez matinal, dor articular, número de articulações afetadas e concentração sérica matinal de IL-6. No grupo cuja toma era às 07:30 horas também se obtiveram resultados significativos na diminuição da duração da rigidez matinal e concentração sérica matinal de IL-6, no entanto em menor escala que no grupo das 22:00 horas.
<b>2002/ (32)</b>	Randomizado, controlado com prednisolona no	30	6 meses	7,5 mg prednisolona lid	02:00 (15doentes) vs.	Sem Gc nós 3 meses antes; Sem alteração de TH;	Neste estudo não se observaram diferenças significativas nas variáveis clínicas ou analíticas entre os dois grupos de randomização, apesar de existirem diferenças

	horário da manhã				07:30 (15doentes)		significativas nestas variáveis relativamente à primeira avaliação após o início do estudo.
<b>2008 / (33)</b>	Controlado com placebo, randomizado, ocultação dupla.	288	3 meses	2,5 – 10 mg prednisona 1id (equivalente a TH) (n=144)	prednisona MR ao deitar vs. IR prednisona 06:00 às 08:00	Gc em 3 meses, dose estável no mês antes e durante o estudo. DMARDs sintéticos permitidos, dose estável no mês anterior.	A duração da rigidez matinal registou uma diferença relativa de 22,4% a favor da prednisona MR e a diferença absoluta entre os dois grupos na duração da rigidez matinal foi de 29,2 minutos. Não se registaram diferenças entre os dois grupos nos restantes parâmetros, com exceção da concentração de IL-6, cujos valores diminuíram significativamente no grupo prednisona MR e se mantiveram constantes no grupo prednisona IR, e da velocidade de sedimentação, que diminuiu no grupo prednisona IR não tendo acontecido o mesmo no grupo MR.
<b>2010/ (34)</b>	Não randomizado, não controlado, todos os doentes a cumprir o mesmo esquema.	249	9 meses	Iniciaram com 2,5 – 10 mg prednisona MR 1id	Ao deitar.	Foram permitidas alteração na dose de Gc.	Redução da rigidez matinal de 55% para o grupo MR/MR e de 45% para o grupo IR/MR. No final, 17% já não tinham rigidez matinal, e o grupo cuja rigidez matinal tinha duração inferior a 1 hora passou de 10% para 29%. Foi registada uma diminuição de cerca de 50% na concentração de IL-6 no grupo IR/MR. Aumentaram de 9% para 40% os doentes com atividade ligeira da doença, o grupo com atividade moderada diminuiu de 71% para 52%, e o de atividade grave de 19% para 7%.
<b>2010 / (35)</b>	Doentes selecionados do estudo CAPRA-1	28	12 meses	No total analisaram-se 64 testes após estimulação com CRH, tanto de doentes que tomaram prednisona MR como IR.			A mudança de prednisona IR para prednisona MR não mostrou aumentar o risco de insuficiência do eixo HHS ou de deterioração da supressão preexistente.
<b>2010/ (19)</b>	Não controlado e sem ocultação, todos os doentes a cumprir o mesmo esquema.	9	14 dias	5mg prednisona MR 1id	22:00	Não tomavam Gc; TH não foi alterada.	Foram encontradas melhorias estatisticamente significativas nas queixas de rigidez matinal, dor, atividade da doença e na resposta de fase aguda. Verificou-se diminuição da concentração de IL-6 e aumento do cortisol.
<b>2010/ (36)</b>	Controlado com placebo, randomizado,	350	3 meses	5mg prednisona MR 1id	Ao deitar.	Não faziam Gc; estes doentes não respondiam a tratamento com DMARDs	Prednisolona MR diminuiu a duração da rigidez matinal, bem como reduziu os índices utilizados na avaliação da atividade da doença.

<b>2011/ (43)</b>	ocultação dupla Não randomizado, não controlado e sem ocultação.	22	3 meses	(n=231) Metotrexato na dose habitual, 3 vezes/semana	Ao deitar.	sintéticos prévios. Não foram permitidos outros DMARDs nem início de Gc no mês que antecedeu o estudo.	O <i>DAS28</i> melhorou de forma estatisticamente significativa à conta da diminuição do edema das articulações. Cerca de 41,2% dos doentes revelavam melhorias dos sintomas e 23,5% atingiram a remissão clínica. A capacidade funcional avaliada pelo <i>MHAQ</i> também melhorou de forma marcada.
<b>1981/ (42)</b>	Controlado com placebo, randomizado, ocultação dupla, cruzado.	17	14 dias em cada uma das 3 combinações	100 mg flurbiprofen o 2 id	08:00, 13:00 e 23:00 horas, combinações de 2 destes horários	Não foram permitidos Gc ou outros anti-inflamatórios durante o estudo. Parte dos doentes já tomavam 200mg/dia de flurbiprofeno antes.	A combinação que produzia menores resultados relativamente à diminuição da dor e rigidez matinal era a que não incluía uma dose às 23:00 horas.

Gc, Glicocorticoide; TH, terapêutica habitual; DMARDs, medicamentos modificadores da doença; *DAS28*, índice de actividade da doença; MR, libertação modificada; IR, libertação imediata; IL-6, Interleucina 6; CAPRA, *Circadian Administration of Prednisone in Rheumatoid Arthritis*; CRH, hormona libertadora de corticotrofina.